

University of Groningen

Thrombophilia

Lijfering, Willem Marten

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2008

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Lijfering, W. M. (2008). *Thrombophilia: issue or non-issue in clinical practice?* [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [s.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting en discussie

SAMENVATTING

In **Hoofdstuk 1** wordt de vraagstelling van dit proefschrift uiteengezet en de ratio om deze vraagstelling in drie delen op te splitsen, namelijk hyperhomocysteinemie, infecties en trombofiele testen.

Deel I: Hyperhomocysteinemie

Hoofdstuk 2 beschrijft een retrospectieve studie waarin 478 eerstegraadsfamilieleden van opeenvolgende patiënten met veneuze trombose of premature atherosclerose en hyperhomocysteinemie werden geïnccludeerd. Het absolute risico op veneuze en arteriële trombose werd bepaald voor familieleden met en zonder hyperhomocysteinemie. De jaarlijkse incidentie van veneuze trombose was 0.16% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 0.08-0.30) voor familieleden met hyperhomocysteinemie en 0.11% (95% BI, 0.05-0.20) voor familieleden zonder; gecorrigeerd relatief risico 1.6 (95% BI, 0.6-4.5). De jaarlijkse incidentie van arteriële trombose bedroeg 0.34% (95% BI, 0.21-0.52) voor hyperhomocysteinemische familieleden en 0.24% (95% BI, 0.15-0.37) voor normohomocysteinemische familieleden; gecorrigeerd relatief risico 1.5 (95% BI, 0.6-3.5). Het risico op veneuze trombose was verhoogd in aanwezigheid van meerdere trombofiele afwijkingen, maar dit betrof zowel familieleden met als zonder hyperhomocysteinemie. De jaarlijkse incidentie van zowel veneuze als arteriële trombose voor familieleden met hyperhomocysteinemie was laag en vergelijkbaar met die voor de normale bevolking. Hierdoor lijkt de klinische relevantie van hyperhomocysteinemie als risicofactor voor trombose gering te zijn.

In **Hoofdstuk 3** worden drie verschillende methoden voor het vaststellen van hyperhomocysteinemie met elkaar vergeleken. Homocysteïne monsters werden afgenomen op een willekeurig tijdstip, in nuchtere toestand, en na een orale methionine belastingtest bij 713 familieleden van patiënten met veneuze trombose en een erfelijke (index) deficiëntie van antitrombine, proteïne C of proteïne S. Op basis van vooraf vastgestelde afkapwaarden werden hyperhomocysteinemische en normohomocysteinemische familieleden geïdentificeerd en werd hun risico op trombose vergeleken. Familieleden met homocysteïne waarden $> 20 \mu\text{mol/L}$, gemeten op een willekeurig tijdstip hadden geen verhoogd risico op veneuze of arteriële trombose in vergelijking met familieleden die homocysteïne waarden $< 10 \mu\text{mol/L}$ hadden; relatief risico respectievelijk 0.9 (95% BI, 0.4-2.3) en 1.7 (95% BI,

0.5-5.7). Nuchter gemeten hyperhomocysteinemie was geassocieerd met een verhoogd risico van zowel veneuze trombose (relatief risico 2.6; 95% BI, 1.3-4.8) en arteriële trombose (relatief risico 3.7; 95% BI, 1.5-8.4). Familieleden met normale nuchtere homocysteïne waarden, maar met hyperhomocysteinemie na de orale methionine belastingtest hadden geen verhoogd risico; relatief risico 0.8 (95% BI, 0.2-1.9) voor veneuze trombose en 1.1 (95% BI, 0.2-3.9) voor arteriële trombose. Het relatief risico was niet afhankelijk van de index deficiënties. Geconcludeerd werd dat alleen nuchter gemeten homocysteïne waarden toereikend zijn om het risico op veneuze en arteriële trombose in te schatten bij personen met hyperhomocysteinemie.

In **Hoofdstuk 4 en 5** worden 2 studies naar een veronderstelde relatie tussen hyperhomocysteinemie en verhoogde factor VIII spiegels beschreven. In de eerste, retrospectieve studie werden 405 familieleden van patiënten met veneuze trombose en een antitrombine, proteïne C of proteïne S deficiëntie onderzocht (**Hoofdstuk 4**). De mediane factor VIII spiegels waren 169 IU/dL in familieleden met hyperhomocysteinemie en 136 IU/dL in familieleden met normohomocysteinemie ($P=0.007$), en waren vaker verhoogd (>150 IU/dL; $P=0.006$). Hyperhomocysteinemie was geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze en arteriële trombose; relatief risico respectievelijk 2.6 (95% BI, 1.3-4.8) en 3.7 (95% BI, 1.5-8.4). Familieleden met verhoogde factor VIII spiegels hadden ook een verhoogd risico; relatief risico 2.3 (95% BI, 1.4-4.0) voor veneuze trombose en 2.3 (95% BI, 1.0-5.1) voor arteriële trombose. Nadat familieleden met verhoogde factor VIII spiegels uit de analyse waren geëxcludeerd, daalde het relatief risico voor hyperhomocysteinemie en veneuze trombose naar 1.3 (95% BI, 0.2-9.8) terwijl geen van de familieleden arteriële trombose had.

In **Hoofdstuk 5** wordt de tweede, retrospectieve studie beschreven, waarin 1052 familieleden werden geïnccludeerd van opeenvolgende patiënten met veneuze trombose of premature atherosclerose in combinatie met hyperhomocysteinemie en/of verhoogde factor VIII spiegels. Familieleden met hyperhomocysteinemie hadden vaker een verhoogde factor VIII spiegel dan familieleden met normohomocysteinemie (38% versus 28%, $P=0.024$). Andere trombofiele defecten waren gelijk verdeeld over beide groepen. Hypertensie en roken kwamen vaker voor bij hyperhomocysteinemische familieleden dan bij normohomocysteinemische familieleden (28% versus 48%; $P=0.027$, en 19% versus 38%; $P=0.029$). Na correctie voor deze factoren was het relatief risico voor veneuze trombose in hyper-

homocysteïnemische familieleden 0.8 (95% BI, 0.3-1.7) en 0.9 (95% BI, 0.5-1.6) voor arteriële trombose.

De bevinding dat het tromboserisico bij personen met hyperhomocysteïnemie afhankelijk is van gelijktijdig verhoogde factor VIII spiegels zou kunnen verklaren waarom in placebo gecontroleerde interventiestudies geen effect van vitamine B-therapie op het risico op trombose werd gevonden, aannemende dat factor VIII spiegels niet verlaagd worden door B-vitamines. Hyperhomocysteïnemie lijkt veeleer een risicomarker of epifenomeen te zijn dan een risicofactor voor trombose.

Deel II: Infecties

In **Hoofdstuk 6** wordt een immunocompetente patiënt beschreven bij wie ten tijde van een acute CMV infectie veneuze mesenteriaal trombose ontstond. Een tijdelijke proteïne C deficiëntie, de aanwezigheid van lupus anticoagulans en APC resistentie werden bij trombofilieonderzoek gevonden, naast heterozygotie van de protrombine G20210A mutatie. Deze casus laat zien dat acute CMV infectie geassocieerd kan zijn met verworven trombofiele veranderingen, die kunnen bijdragen aan het optreden van veneuze trombose. Verder onderzoek naar de associatie van CMV infectie en veneuze trombose wordt beschreven in **Hoofdstuk 7**. Als een CMV infectie geassocieerd is met een verhoogd risico op veneuze trombose, zou deze associatie bij niertransplantatiepatiënten aantoonbaar moeten zijn, omdat een acute CMV infectie en reactivatie frequent voorkomen bij deze patiënten. In een retrospectieve studie werd het risico op een eerste en recidiverende veneuze trombose bij 606 niertransplantatiepatiënten berekend en hun relatie met CMV status geanalyseerd. De jaarlijkse incidentie van veneuze trombose, gecorrigeerd voor chirurgie gerelateerde trombose, bedroeg 0.59% (95% BI, 0.41-0.83). CMV positieve en CMV geseroconverteerde transplantanten hadden mogelijk een hoger risico op veneuze trombose dan CMV negatieve transplantanten; gecorrigeerde relatieve risico's waren respectievelijk 2.0 (95% BI, 0.9-5.2) en 1.7 (95% BI, 0.6-4.7). Het cumulatieve risico op recidiverende veneuze trombose over een periode van 10 jaar na transplantatie bij CMV negatieve, geseroconverteerde en positieve transplantanten was respectievelijk 10%, 51% en 59%. Hoewel deze uitkomsten niet statistisch significant waren, suggereren zij dat CMV infectie geassocieerd is met een verhoogd risico op (recidiverende) veneuze trombose bij niertransplantatiepatiënten.

In het verleden bleek uit meerdere studies dat patiënten met HIV een verhoogd risico op veneuze en arteriële trombose hadden. Deze studies werden uitgevoerd om een al dan niet aanwezige associatie van antiretrovirale therapie en trombose aan te tonen, terwijl informatie over absolute risico's ontbrak. In **Hoofdstuk 8** wordt het absolute risico op veneuze en arteriële trombose in 519 HIV-geïnfecteerde patiënten berekend, alsmede het mogelijke effect van effectieve antiretrovirale therapie op dit risico. De jaarlijkse incidentie van veneuze en arteriële trombose was respectievelijk 0.65% (95% BI, 0.39-0.92) en 0.45% (95% BI, 0.24-0.77). Patiënten die effectieve antiretrovirale therapie kregen hadden een jaarlijkse incidentie van 0.72% (95% BI, 0.39-1.29) voor veneuze trombose versus 0.58% (95% BI, 0.25-1.14) voor patiënten die deze medicijnen niet ontvingen. Voor arteriële trombose was dit risico respectievelijk 0.46% (95% BI, 0.18-0.95) en 0.43% (95% BI, 0.16-0.95). Het totale risico op trombose, hetzij veneus, hetzij arterieel, was bij HIV-geïnfecteerde patiënten 2 tot 6-voudig verhoogd ten opzichte van de normale populatie. Het trombose-risico bij deze patiënten bleef verhoogd na correctie voor leeftijd en effectieve antiretrovirale therapie. Deze resultaten suggereren dat HIV een pathofysiologische rol speelt in het ontstaan van trombose, wat verder wordt onderzocht in **Hoofdstuk 9**. In dit hoofdstuk wordt verondersteld dat verslechterde HIV-status, gebaseerd op het aantal CD4 positieve lymfocyten, geassocieerd is met toegenomen trombofiele afwijkingen. In totaal werden 109 opeenvolgende HIV-geïnfecteerde patiënten geïncludeerd. De patiënten werden twee keer getest op de aanwezigheid van trombofiele afwijkingen met een minimum tijdsinterval van 3 maanden tussen beide bloedafnames. Vanaf het moment dat bij deze patiënten HIV was gediagnosticeerd, was bij 16% symptomatische trombose opgetreden. Een geconfirmeerde proteïne C deficiëntie werd vastgesteld in 9% van de patiënten, terwijl verhoogde factor VIII spiegels bij 41%, verhoogde fibrinogeen spiegels bij 22%, en een vrij proteïne S deficiëntie bij 60% van de patiënten werden bevestigd bij herhaalde metingen. De mediane factor VIII spiegel was hoger in patiënten met AIDS, vergeleken met die in patiënten met als non-AIDS gedefinieerde ziekte (226 IU/dL versus 149 IU/dL; $P < 0.001$), terwijl de mediane vrij proteïne S spiegel lager was (45 IU/dL versus 58 IU/dL; $P < 0.001$). Een verslechtering van de HIV-status was geassocieerd met een toename van factor VIII spiegels en een afname van vrij proteïne S spiegels. Geconcludeerd werd dat bij HIV-geïnfecteerde patiënten meerdere verworven en persisterende trombofiele afwijkingen voorkomen in een hogere frequentie dan in de normale populatie. De ernst hiervan neemt toe bij verslechtering van de HIV-status. Mogelijk wordt de

hoge prevalentie van veneuze en arteriële trombose in deze patiëntengroep mede hierdoor verklaard.

Deel III: Testen van trombofilie

Hoofdstuk 10 beschrijft een retrospectieve studie, waarin 2479 familieleden van opeenvolgende patiënten met veneuze trombose of premature atherosclerose en een trombofiele afwijking werden geïnccludeerd. Het doel van deze studie was om het absolute risico op een eerste veneuze trombose en recidief veneuze trombose te berekenen voor verschillende trombofiele afwijkingen. De jaarlijkse incidentie van veneuze trombose voor familieleden met een antitrombine, proteïne C of proteïne S deficiëntie was 1.77% (95% BI, 1.14-2.60), 1.52% (95% BI, 1.06-2.11) en 1.90% (95% BI, 1.32-2.64). De mediane leeftijd ten tijde van de eerste episode van veneuze trombose was 29 jaar. Van alle familieleden was meer dan 20% symptomatisch. Voor familieleden met factor V Leiden, protrombine G20210A of verhoogde factor VIII spiegels, was deze incidentie respectievelijk 0.49% (95% BI, 0.39-0.60), 0.34% (95% BI, 0.22-0.49) en 0.49% (95% BI, 0.41-0.51). Verhoogde spiegels van factor IX, XI, TAFI en homocysteïne bleken geen onafhankelijke risicofactoren te zijn voor veneuze trombose. Het absolute risico op een eerste veneuze trombose steeg aanzienlijk wanneer de gevonden trombofiele afwijkingen gecombineerd voorkwamen. Het cumulatieve risico op recidiverende veneuze trombose voor familieleden met een antitrombine, proteïne C of proteïne S deficiëntie was 19% na 2 jaar, 40% na 5 jaar en 55% na 10 jaar. Voor familieleden met factor V Leiden, protrombine G20210A of verhoogde factor VIII spiegels, was dit respectievelijk 7%, 11% en 25%. Deze studie toont aan dat in het bijzonder erfelijke deficiënties van antitrombine, proteïne C of proteïne S geassocieerd zijn met een hoog absoluut risico op veneuze trombose en recidief. Gelet op de klinische implicaties kan het testen op trombofiele afwijkingen beperkt blijven tot deze deficiënties bij patiënten met een eerste veneuze trombose. Een positieve familieanamnese en veneuze trombose op jonge leeftijd konden in deze studie gebruikt worden ter identificatie van deze zeldzame patiënten.

Het laatste hoofdstuk van dit proefschrift (**Hoofdstuk 11**) beschrijft een retrospectieve studie waarin meerdere familiestudies werden samengevoegd (n=6079). Het doel van deze studie was om het recent beschreven verschil in risico op recidiverende veneuze trombose tussen mannen en vrouwen te analyseren. Van 816 personen met een eerste veneuze trombose, trad bij 337 een recidief op. Voor de

gehele populatie was het relatief risico op recidief veneuze trombose 1.7 (95% BI, 1.4-2.1) in mannen vergeleken, met vrouwen. Gecorrigeerd voor erfelijke trombofiele deficiënties van antitrombine, proteïne C en proteïne S was dit 1.6 (95% BI, 1.3-2.0). Vrouwen waren jonger ten tijde van de eerste trombose (gemiddeld 34 jaar versus 44 jaar, $P < 0.001$) en ten tijde van het eerste recidief (40 jaar versus 48 jaar, $P < 0.001$). Na exclusie van eerste en recidiverende veneuze trombose, die geassocieerd waren met uitlokkende risicofactoren, was het relatief risico 1.2 (95% BI, 0.8-1.7), terwijl de gemiddelde leeftijd van mannen en vrouwen ten tijde van het recidief vergelijkbaar was (50 jaar versus 49 jaar, $P = 0.595$). Bij vrouwen trad een recidief op na een langer interval dan bij mannen ($P = 0.003$). Dit interval was 7.7 jaar langer bij vrouwen na een eerste veneuze trombose, welke geassocieerd was met hormonale risicofactoren (orale anticonceptie, zwangerschap, en kraambed) ($P < 0.001$). Dit verschil was niet aanwezig wanneer mannen en vrouwen met idiopathische trombose werden vergeleken ($P = 0.938$). Uit deze bevindingen blijkt dat het ogenschijnlijke verschil in risico op recidiverende veneuze trombose tussen mannen en vrouwen wordt verklaard doordat secundaire veneuze trombose bij vrouwen op jongere leeftijd optreedt als gevolg van hormonale risicofactoren, terwijl het interval van eerste veneuze trombose tot het optreden van recidief bij deze vrouwen langer is dan bij mannen.

DISCUSSIE

Tallose epidemiologische studies tijdens de afgelopen jaren hebben ertoe geleid dat meer inzicht is verkregen in de pathofysiologie van veneuze trombose. Een toenemend aantal hemostatische afwijkingen werd geïdentificeerd als risicofactoren voor veneuze trombose. Aanvankelijk betrof dit erfelijke defecten van natuurlijke anticoagulante eiwitten, die sterke risicofactoren bleken te zijn. Daarna enkele puntmutaties van genen, die coderen voor procoagulante eiwitten en ten slotte verhoogde plasmaspiegels van procoagulante eiwitten, mogelijk op basis van een gecombineerde genetische en verworven oorsprong. De laatstgenoemde categorieën bleken een hoge prevalentie te hebben in de normale bevolking, maar geassocieerd te zijn met een mild verhoogd risico. Ten slotte bleek milde hyperhomocysteinemie een frequent voorkomende metabole stoornis te zijn, die eveneens als een milde risicofactor voor veneuze trombose werd geclassificeerd.

Een deel van de studies in dit proefschrift was gericht op de betekenis van al deze trombofiele afwijkingen voor de individuele patiënt. In deze studies werd het absolute risico berekend, zowel voor de afzonderlijke trombofiele afwijkingen, als voor de talrijke combinaties hiervan, die in families met een trombofiele afwijking frequent voorkwamen. Door samenvoeging van afzonderlijke familiecohorten werd een studiepopulatie verkregen, die de beoogde doelgroep vormde. Door deze opzet was ook een analyse mogelijk van zeldzame trombofiele afwijkingen. Alleen de laatstgenoemde afwijkingen, erfelijke deficiënties van antitrombine, proteïne C en proteïne S bleken sterke risicofactoren voor veneuze trombose te zijn, waarvan de aanwezigheid implicaties kan hebben of in de toekomst mogelijk kan krijgen. De overige trombofiele afwijkingen waren milde risicofactoren, die voor de individuele patiënt van beperkte klinische betekenis lijken te zijn.

Weliswaar resulteerde aggregatie van trombofiele afwijkingen in een hoger absoluut risico op veneuze trombose, maar de klinische impact hiervan is waarschijnlijk gering. Bij personen met een sterke trombofiele afwijking lijkt deze reeds bepalend te zijn voor het beleid inzake primaire preventie en de behandelingsduur van anticoagulante behandeling na een eerste episode van veneuze trombose of een recidief. Anderzijds is het hogere risico op veneuze trombose in personen met combinaties van milde trombofiele afwijkingen onvoldoende om hieraan consequenties te verbinden. Een mogelijke uitzondering wordt gevormd voor dubbele heterozygotie of homozygotie voor factor V Leiden en protrombine G20210A, evenals gecombineerde heterozygotie en homozygotie van deze mutaties. Echter, de frequentie van deze gecombineerde defecten was te laag om betrouwbare schattingen te kunnen maken van het geassocieerde risico op veneuze trombose. Op basis van de beschikbare gegevens werden eenvoudige klinische criteria gedefinieerd, waarmee de personen kunnen worden geïdentificeerd waarbij selectief testen op sterke trombofiele afwijkingen een hoge opbrengst heeft. De waarde hiervan zal moeten blijken in prospectieve studies.

Enkele van de bekende trombofiele afwijkingen bleken geen onafhankelijke risicofactoren te zijn voor veneuze trombose. Het betreft hoge plasmaspiegels van factor IX, XI en TAFI, evenals milde hyperhomocysteinemie. Het met deze trombofiele afwijkingen geassocieerde hogere risico op veneuze trombose bleek in feite te worden bepaald door de gelijktijdige aanwezigheid van een hoge factor VIII plasma spiegel. Waar het de combinatie van hoge plasmaspiegels van factor VIII, IX, en XI betreft, moet de mogelijkheid van een laboratoriumartefact worden overwogen. Dit zou veroorzaakt kunnen worden door beïnvloeding van APTT-

metingen bij de bepaling van factor IX en factor XI spiegels door sterk verhoogde factor VIII waarden.

De negatieve bevindingen van klinische interventiestudies naar de effecten van vitaminesuppletie bij symptomatische patiënten met milde hyperhomocysteïnemie zijn in overeenstemming met de hier gepresenteerde bevinding dat milde hyperhomocysteïnemie geen onafhankelijke risicofactor voor veneuze (en arteriële) trombose is. Enige nuancering is gerechtvaardigd. Het is denkbaar dat milde hyperhomocysteïnemie resulteert in een hoge factor VIII spiegel als gevolg van endotheelschade. Mogelijk treedt een daling van de factor VIII spiegel pas op na jarenlange vitamine suppletie. Resteert de waarneming dat het absolute risico op veneuze en arteriële trombose bij personen met milde hyperhomocysteïnemie niet hoger was dan het risico hierop in de normale bevolking.

Meerdere exogene risicofactoren voor veneuze trombose zijn geassocieerd met verworven trombofiele afwijkingen. Zwangerschap en het gebruik van orale anti-conceptiva vormen voorbeelden hiervan. In twee studies werd aannemelijk dat infecties van CMV en HIV risicofactoren zijn voor veneuze trombose en HIV-infectie eveneens voor arteriële trombose. Bij de laatste patiëntencategorie werden trombofiele afwijkingen gevonden, waarvan de omvang gerelateerd bleek aan het stadium van de HIV-infectie. Deze bevindingen vormen een aanknopingspunt voor verder onderzoek naar de relatie van deze en andere infecties en het optreden van veneuze, alsmede arteriële trombose.

Weliswaar is er voor het testen op trombofiele afwijkingen in de klinische praktijk slechts een beperkte plaats, dit geldt allesbehalve voor wetenschappelijk onderzoek naar de betekenis van hemostatische veranderingen bij het ontstaan van trombose.

